

**Patent Abstracts of Japan**

cited in the European Search  
Report of EP04 74 0514.1  
Your Ref.: 08/1413

PUBLICATION NUMBER : 62039526  
PUBLICATION DATE : 20-02-87

APPLICATION DATE : 13-08-85  
APPLICATION NUMBER : 60178188

APPLICANT : YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD;

INVENTOR : TAKEUCHI FUSHIYA;

INT.CL. : A61K 31/44 // C07D213/57

TITLE : ANTIARRHYTHMIC AGENT

ABSTRACT : PURPOSE: To provide an antiarrhythmic agent containing d-disopyramide or its acid addition salt as an active component and free from the side effect of hypoglycemia.

CONSTITUTION: The objective antiarrhythmic agent contains d-disopyramide or its acid addition salt as an active component. The d-isomer of disopyramide has extremely low hypoglycemic activity compared with the l-isomer and has comparable cardiotropic activity. Accordingly, an antiarrhythmic agent which does not induce hypoglycemia can be produced by using the d-isomer free from the hypoglycemic side effect as the sole active component. The d-disopyramide used as the active component can be produced by crystallizing disopyramide from 1:10 mixture of methanol and acetone in the form of the salt with d- or l-tartaric acid. The optically resolved d-disopyramide can be used in the form of an acid addition salt with an inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, etc., or an organic acid such as citric acid.

COPYRIGHT: (C)1987, JPO&Japio

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

昭62-39526

⑫ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)2月20日

A 61 K 31/44  
# C 07 D 213/57

ABQ

7135-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 抗不整脈薬

⑮ 特 願 昭60-178188

⑯ 出 願 昭60(1985)8月13日

⑰ 発 明 者 竹 内 節 弥 東京都品川区西大井4-11-28

⑱ 出 願 人 百 富 製 薬 株 式 会 社 大阪市東区平野町3丁目35番地

⑲ 代 理 人 弁 理 士 高 宮 城 勝

# 明 細 書

## 1. 発明の名称

抗不整脈薬

## 2. 特許請求の範囲

4-ジソピラミドまたはその医薬上許容しうる  
塩付加塩を有効成分とする低血腫を惹起しない抗  
不整脈薬。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は医薬、特に抗不整脈薬に関する。

(従来の技術)

抗不整脈薬として、従来のキニジン、プロカイ  
ンアミド、アジマリンなどとは異なる薬剤として  
ジソピラミド(化学名:4-(ジイソプロピルア  
ミノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)プ  
チラミド)が知られている。この薬剤は、ウアバ  
イン、カテコールアミン、アコニチンまたは電気  
刺激によって起した実験的不整脈に対して抑制効  
果を示し、また予防的効果をも有する。また、イ  
スの実験的心臓興奮の薬に起こる不整脈に対して

も抑制効果をもち、臨床的には心筋不応期と関連  
伝導時間を延長するといわれている。

(発明が解決しようとする問題点)

ジソピラミドまたはそのリン酸塩は抗不整脈薬  
として臨床適用されているが、最近しばしば血統  
低下の副作用が引き起こされることが報告されて  
いる(Goldberg, I. J. ら, Am. J. Med., 第63  
巻、483-486 ページ、1980年)。しかし、ジソ  
ピラミドの血統に対する影響についての薬理学的  
検討はこれまで必ずしも十分なされて来ていると  
は言えない。ジソピラミドの血統低下の作用機序  
に関し、インシュリンは作性、インシュリン非依  
存性あるいは機序不明であるとするなど、その作  
用機序は未だ一層を以ておらず、したがって、複  
雑な血統調節機構に対するジソピラミドの作用機  
序の多様性そうかがわされると同時に、臨床事故に  
関連する危険性を含むこの副作用に対し適切な処  
置法も見出し得ないのが現状である。

(問題点を解決するための手段)

本発明者は、前記問題点について解決すべくジ

特開昭62-39526(2)

ソピラミドの血糖低下作用に関して、まず薬理学的検討を加えたところ、この薬物が山ランゲルハンス島細胞に対する電機刺激によるインシュリン分泌促進およびαインシュリン分泌に抑制的に働き、またアドレナリン作動システムの活性の上昇、という二様の作用機転を有することを見出した。さらに、この二様の作用機転につき、観察検討した結果、ソピラミドのd-体がd-体に対して前者に血糖低下作用が高く、また本来の向心臓作用には差がないことを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明はd-ソピラミドまたはその医薬上許容しうる鹽付加物を有効成分とする低血糖を惹起しない低血糖薬剤に関する。

本発明に用いられるd-およびd-ソピラミドは、たとえば、Barka, T. B.ら(J. Med. Chem. 第23巻, 1044-1048ページ, 1980年)の方法、すなわち、ソピラミドをd-またはd-酒石酸との塩の形でメタノール：アセトン(1:10)から結晶化することによって得られる。

血糖低下試験は後述一管内法(竹内邦彦、成城薬学雑誌、"医薬品研究法"(宮本高男編)、354~361ページ、朝倉書店、東京、1968年)に基づいて行い、各化合物を30、100、300mg/kg経口投与後、0.5、1、2、3、4、5時間目に採血して、血糖値を測定する。血糖値の測定はグルコース・オキシダーゼ法(Beckman Glucose Oxidase Test 試薬)によって測定した。その結果を第1~2頁に示す。

表中、\*はp(有効水準)<0.05、\*\*はp<0.01を示し、表中グルコース濃度の各数字は平均値±標準誤差を示す。

(以下空白)

また上記方法によって光学分割されたd-ソピラミドは脂肪酸、炭化水素、塩酸、硝酸、リン酸などの有機酸やクエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、マロン酸、ナリチル酸などの有機酸との医薬上許容しうる鹽付加物の形で用いることもできる。

(作用および発明の効果)

本発明にて用いられるd-ソピラミドまたはその医薬上許容しうる鹽付加物はd-ソピラミドと比較した下記実験例から明らかなように、向心臓作用においては差は認められないが、その血糖低下作用は極めて弱い。従って、血糖低下作用など副作用を有しないd-体のみを適用することによって低血糖を惹起しない低血糖薬剤を創製することができる。

(実験例)

実験例1：ラット血糖値に対する影響

Boarys系統性ラット(体重250~300g、1群10匹)を用い、d-およびd-ソピラミド酒石酸塩の血糖値に対する影響を検討した。血

表1 Ⅱ: d-ジソピラミド投与による血中グルコース濃度

投与量 (mg/kg)	血中グルコース濃度 (mg%)					
	投与後 (時間)					
	0.5	1	2	3	4	5
0 (生理食塩水)	112.0 ± 4.0	109.0 ± 1.0	116.5 ± 7.5	109.0 ± 8.0	118.5 ± 1.5	106.5 ± 9.5
30	112.0 ± 10.0	112.0 ± 5.5	95.0 ± 1.0**	95.0 ± 1.0	106.5 ± 0.5**	105.5 ± 11.5
100	136.0 ± 2.0	107.0 ± 3.0	92.5 ± 7.5*	85.0 ± 8.0*	89.5 ± 1.5**	90.0 ± 9.0
300	116.5 ± 9.5	111.5 ± 11.5	85.0 ± 14.0*	68.0 ± 6.0	84.0 ± 5.0**	85.0 ± 15.0

表2 Ⅱ: d-ジソピラミド投与による血中グルコース濃度

投与量 (mg/kg)	血中グルコース濃度 (mg%)					
	投与後 (時間)					
	0.5	1	2	3	4	5
0 (生理食塩水)	99.5 ± 6.5	94.0 ± 8.0	94.5 ± 11.5	101.0 ± 3.0	98.5 ± 2.5	109.0 ± 7.0
30	105.5 ± 8.5	112.5 ± 12.5	89.5 ± 20.5	90.0 ± 18.0	92.5 ± 22.5	85.0 ± 17.0
100	92.0 ± 0	100.5 ± 8.5	79.0 ± 7.0	75.0 ± 3.0**	73.5 ± 6.5**	68.0 ± 3.0**
200	105.5 ± 0.5	105.5 ± 11.5	65.5 ± 5.5*	70.0 ± 9.0**	57.0 ± 21.0	58.0 ± 13.0**

また、動物経口投与後2時間値、5時間値に基づいて計算された血中グルコース低下率(%)を指標とし、30~300mg/kgの用量範囲におけるそれぞれの作用-用量曲線を第1図および第2図に示す。d-, l-体における作用-用量曲線は平行することが認められ、d-体とl-体の血中グルコース低下率50%で相互に比較すると、2時間値においては相対効力比(P<sub>r</sub>)=11.2、5時間値においてはP<sub>r</sub>=11.8であり、両計数ともにl-体の方が有意に高い値を示した。ただし、相対効力比(P<sub>r</sub>)はパラレル・ライン・アッセイ性により算出した。

実験例2: ラットの心電図および摘出心臓図本を用いたd-, l-ジソピラミドの心拍数低下作用

①Doorye系雄性ラット(体重250~300g、1群4匹)を用い、心電図に基づく心拍数の計測はペンタバルビタール麻酔(40mg/kg, i.p.)下で実施した。d-, l-ジソピラミド塩石酸塩それぞれを1, 3, 10, 30mg/kg投与後30秒から1分の心拍数の低下率を心電図に基づき計

算して求めた。その結果を第3図に示す。心拍数の低下率は1~30mg/kg (i.v.)の用量範囲において直線関係を認める。d-体の力価を1とした場合のl-体はP<sub>r</sub>=0.91であった。

②摘出右心臓図本を用いた実験において、Doorye系雄性ラット(体重250~300g、1群4~8匹)を用い、エーテル麻酔下に心臓を摘出した。タイロード(Tyrode)液中でリズムを続ける右心臓を眼科状で組織輪から分離し、37℃のタイロード液を含むマグナス(Magnus)管内に右心臓薄片をセットし、混合ガス(95%O<sub>2</sub>, 5%CO<sub>2</sub>)通気下のもとに心調リズムによる心房調律数(atrial rate)を計測した。その結果を第4図に示す。

摘出心臓図本を用いての実験では、各動物50~600μg/kgの用量範囲において直線関係を認める。d-体の力価を1とした場合のl-体はP<sub>r</sub>=1.16であった。

これらのことから、ラット心拍数および心房調律数に対する抑制作用において、d-, l-体の

特開昭62-39526(4)

力価に有意の差は認められないことが理解できる。

また、Dearye系雄性ラットに $\alpha$ -ジソピラミド  
塩石酸塩 300mg/kgを経口投与したところ異常  
例は見当らなかった。

以上の実験結果から、本発明の $\alpha$ -ジソピラミ  
ドまたはその医薬上許容しうる鹽付加物が毒虫増  
殖を惹起しない抗不妊薬素として有用であることが  
理解される。

本発明の化合物を医薬として用いる場合には、  
上記化合物を有効成分として含み、これに医薬上  
許容しうる担体、賦形剤、希釈剤などを混合して、  
錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、注射剤および  
飲薬剤などの形で経口または経皮的に投与する  
ことができる。

投与量は患者の年齢、症状の重症度および投与  
形態などにより異なるが、経口の場合、通常成人  
1日あたり10~500mgであり、これを1回ま  
たは数回に分けて投与することができる。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は $\alpha$ -および $\beta$ -ジソピラミド経口投与

後2時間の血中グルコース低下率と投与量をグラ  
フ化したものであり、第2図は投与後5時間の値  
を示したものである。

第3図は *in vivo*における脂肪下ラットの心拍  
数に対する $\alpha$ -および $\beta$ -ジソピラミドの効果を  
示し、第4図は *in vitro*における摘出心臓本  
の心臓ペースメーカーに対する $\alpha$ -および $\beta$ -ジソピラミ  
ドの効果を示したものである。

また各図面中、○-○は $\alpha$ -ジソピラミド塩石  
酸塩を混和し、●-●は $\beta$ -ジソピラミド塩石酸  
塩を混和す。

特許出願人 吉富製薬株式会社

代理人 弁護士 高宮 敏 樹



